

**Interferon beta-1b (Betaferon®)
w leczeniu długoterminowym
postaci ustępująco-nawracającej
stwardnienia rozsianego**

**Odpowiedź na pismo
nr MZ-PLR-460-20838-4/KB/14**



Warszawa

2014

Wprowadzenie	5
Uwaga 1	6
Uwaga 2	8
Uwaga 3	9
Uwaga 4	10
Uwaga 5	11
Uwaga 6	12
Uwaga 7	13
Uwaga 8	14
Uwaga 9	15
Uwaga 10	17
Uwaga 11	18
Spis tabel	19
Piśmiennictwo	20

Wprowadzenie

Poniższe komentarze do uwag, zawartych w piśmie Ministerstwa Zdrowia z dnia 13.05.2014 r. MZ-PLR-460-20838-4/KB/14 (przesłane do MZ przez AOTM w piśmie o nr: AOTM-OT-4351-15(10)/MDa/2014), dotyczą analiz przygotowanych przez firmę HealthQuest Sp. z o.o. Sp. k.

Uwaga 1

Analiza kliniczna oraz analiza ekonomiczna zawierają informacje nieaktualne na dzień złożenia wniosku, w odniesieniu do sposobu finansowania technologii opcjonalnych, zgodnie z § 2 Rozporządzenia. Uzasadnienie: W analizie ekonomicznej przyjęto założenie, iż komparatorem dla technologii wnioskowanej są produkty lecznicze, zawierające: interferon beta-1a (Avonex, Rebif), octan glatirameru (Copaxone) oraz interferon beta-1b (Extavia). W dniu złożenia wniosku oraz obecnie są one finansowane w leczeniu stwardnienia rozsianego (SM) w ramach programu lekowego, zgodnie z którym terapia powyższymi technologiami jest ograniczona do maksymalnie 5 lat, tym czasem przyjęcie powyższych produktów leczniczych jako komparatorów w analizie ekonomicznej sugeruje, iż przyjęto założenie, że są one finansowane we wnioskowanym wskazaniu (czyli w leczeniu SM bez ograniczeń administracyjnych czasu trwania terapii). Tymczasem właściwą technologią alternatywną, zgodną ze stanem refundacji na dzień złożenia wniosku, jest stosowanie powyższych leków jak również technologii wnioskowanej) maksymalnie przez 5 lat, a następnie stosowanie najlepszego leczenia wspomagającego. Ponadto w świetle włączonych do analizy wnioskodawcy badań, wykazano, iż dłuższe stosowanie leczenia immunomodulującego wiąże się z lepszą kontrolą choroby, niż jego krótsze podawanie, dlatego też wybór analizy minimalizacji kosztów, jako metodyki analizy ekonomicznej jest niewłaściwy. Natomiast w analizie klinicznej, jako technologie opcjonalne wskazano produkty lecznicze, zawierające: interferon beta-1a (Avonex, Rebif), octan glatirameru (Copaxone) oraz brak leczenia immunomodulującego, bez wskazania, czy leczenie immunomodulujące jest stosowane przez maksymalnie 5 lat, zaś leczenie inne niż immunomodulujące jest stosowane po upływie tychże 5 lat. W związku z powyższym niespełniony jest również § 4. ust.1 pkt 2 Rozporządzenia.

Komentarz

Wybór właściwego komparatora w analizach HTA ma zawsze charakter arbitralny.

W przedstawionych analizach HTA komparatorami są interferon beta-1a oraz octan glatirameru stosowane długoterminowo, ponieważ:

- Ministerstwo Zdrowia zadeklarowało chęć „wydłużenia” Programu lekowego od 1 lipca 2014 dla substancji, które zostaną pozytywnie ocenione przez AOTM,
- zarówno octan glatirameru, jak i interferon beta-1a zostały pozytywnie ocenione przez Radę Przejrzystości,¹ a więc istnieje duże prawdopodobieństwo, że będą refundowane w ramach terapii długoterminowej.

W tym kontekście porównanie Beteferonu z interferonem beta-1a oraz octanem glatirameru stosowanymi długoterminowo, odpowiada na realną potrzebę oceniających.

Jednocześnie tak zdefiniowany komparator jest zgodny z Wytocznymi oceny technologii medycznych AOTM, jako realna praktyka, najskuteczniejsza i zgodna ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego. Pacjenci, którzy w ramach programu lekowego ukończyli 60-miesięczny okres terapii, kontynuują terapię lekami modyfikującymi prze-

bieg stwardnienia rozsianego na koszt producentów leków (na prośbę Ministerstwa Zdrowia o przejęcie finansowania terapii przez firmy farmaceutyczne w okresie do podjęcia decyzji administracyjnych).

Uwaga 2

W analizie klinicznej nie przedstawiono opisu metodyki badania, zawartego w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, uwzględniającego informację na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem (§ 4. ust. 3 pkt 5 lit. g). Uzasadnienie: W charakterystyce włączonych badań (tab. 4, str. 28-33) dla niektórych badań, np. badania PRISMS, w kolumnie zatytułowanej: „Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli obserwacji w badaniu”, podano wyrażenie „Nie dotyczy”, przy czym nie wyjaśniono znaczenia powyższego zapisu, zaś w trakcie weryfikacji AOTM pełnego tekstu powyższego badania (Kappos 2006), stwierdzono, iż zawarto w niej powyższą informację.

Komentarz

Poniżej zamieszczono uzupełnienie informacji dla badań zawierających informację „nie dotyczy” w rubryce dotyczącej odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu.

Tab. 1

Uzupełnienie informacji o odsetku pacjentów, którzy nie ukończyli badania

Badanie	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, (%)
Długoterminowa obserwacja pacjentów zrandomizowanych do badania PRISMS (Kappos 2006 ²)	31,8%*
ASSURANCE Długoterminowa obserwacja pacjentów zrandomizowanych do badania Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG) Bermel 2010 ³	20,9%
Chan 2011 ⁴	Nie dotyczy, było to badanie retrospektywne. Wybrano grupę spełniającą predefiniowane kryteria.
Boiko 2013 ⁵	Nie dotyczy, było to badanie retrospektywne. Wybrano grupę spełniającą predefiniowane kryteria.

* odsetek pacjentów, którzy nie pojawili się na ostatniej wizycie

Uwaga 3

W analizie klinicznej nie przedstawiono opisu metodyki badania, zawartego w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, uwzględniającego wskazanie źródeł finansowania badania (§ 4. ust. 3 pkt 5 lit. h). Uzasadnienie: W charakterystyce włączonych badań brak informacji dotyczących źródeł finansowania, włączonych do analizy, badań, nie przedstawiono również informacji o ewentualnym braku informacji na ten temat w publikacjach.

Komentarz

Uzupełnienie zamieszczono w formie tabeli poniżej.

Tab. 2

Źródło finansowania badań włączonych do analizy klinicznej.

Badanie	Źródło finansowania
Długoterminowa obserwacja pacjentów zrandomizowanych do badania IFNB Multiple Sclerosis Study Group (IFNB MS) (Ebers 2010, Błąd! Nie zdefiniowano zakładki. Ebers 2009, Błąd! Nie zdefiniowano zakładki. Reder 2010 Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.)	Bayer HealthCare Pharmaceuticals
Bencsik 2006 ⁶	Brak danych
Knobler 1993 ⁷	Triton Biosciences/Berlex Laboratories
Patti 2006 ⁸	Informacji o braku sponsorowania badania przez sponsora korporacyjnego
Długoterminowa obserwacja pacjentów zrandomizowanych do badania PRISMS (Kappos 2006 ²)	Brak informacji w publikacji Kappos 2006 o źródle finansowania badania.
ASSURANCE Długoterminowa obserwacja pacjentów zrandomizowanych do badania Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG) Bermel 2010 ³	Biogen Idec
Herndon 2005 ⁹	Biogen Idec
Drulovic 2013 ¹⁰	Ministry of Education and Science of the Republic of Serbia
Chan 2011 ⁴	Brak danych
Paolillo 2002 ¹¹	Ares Serono Pharma Italia
Długoterminowa obserwacja pacjentów włączonych do badania Copolymer-1 (Ford 2010, ¹² Ford 2006, ¹³ Johnson 2005, ¹⁴ Johnson 2003, ¹⁵ Wolinsky 2001 ¹⁶)	Federal Food and Drug Administration Orphan Drug Program, National Multiple Sclerosis Society oraz Teva Pharmaceutical Industries
Boiko 2013 ⁵	Brak danych
Miller 2008 ¹⁷	Brak danych o finansowaniu, w przygotowaniu publikacji wzięli udział pracownicy firmy Teva Pharmaceutical

Uwaga 4

Przegląd systematyczny badań pierwotnych analizy klinicznej nie zawiera informacji na temat bezpieczeństwa, skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne, aktualnych na dzień złożenia wniosku, pochodzących w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (European Medicines Agency) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (Food and Drug Administration) (§ 4. ust. 3 pkt 7 Rozporządzenia). Uzasadnienie: Na stronie EMA zidentyfikowano komunikat PRAC z 24.02.2014 r., opublikowany przed datą złożenia wniosku (15.04.2014 r.), dotyczący przypadków występowania mikroangiopatii zakrzepowej po stosowaniu interferonów beta (w tym Betaferonu). [Źródło:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2014/02/WC500162042.pdf

Komentarz

Przeszukiwanie stron URPL, EMA i FDA do analizy klinicznej wykonano w dniu 21.02.2014. Poniżej zamieszczono uzupełnienie do analizy klinicznej o ostrzeżeniu EMA opublikowanym 24.04.2014.

Uzupełnienie:

Zgodnie z informacją zamieszczoną na stronie EMA nie da się wykluczyć, że występowanie zgłoszonych przypadków mikroangiopatii zakrzepowej nie jest związane ze stosowaniem interferonów beta. Po przeanalizowaniu zgłoszeń o przypadkach mikroangiopatii zakrzepowej u pacjentów stosujących interferon beta EMA zobowiązała podmioty odpowiedzialne dla preparatów Rebif, Avonex, Betaferon, Extavia do umieszczenia ostrzeżenia o możliwości wystąpienia mikroangiopatii zakrzepowej w ChPL preparatów. Ponadto ryzyko wystąpienia tych zdarzeń będzie dokładnie monitorowane w przyszłych raportach PSUR (*Periodic Safety Update Reports*).¹⁸

Uwaga 5

Analiza ekonomiczna nie zawiera oszacowań określonych w § 5. ust. 2 pkt 2-4 rozporządzenia. Uzasadnienie: Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę minimalizacji kosztów. Wspomnianą technikę analityczną, zgodnie z zapisami § 5. ust. 3 Rozporządzenia, można zastosować w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną. Tymczasem w świetle argumentów przedstawionych w punkcie 1) niniejszego pisma, oraz wyników badań, włączonych przez wnioskodawcę do przedłożonej analizy klinicznej, nie jest zasadnym stwierdzenie braku różnic pomiędzy technologią wnioskowaną, a właściwą technologią opcjonalną (tj. stosowaniem leczenia immunomodulującego przez maksymalnie 5 lat), a tym samym niewłaściwym jest przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów. W związku z niespełnieniem tego punktu, niespełniony jest również § 5. ust. 9 pkt 3 rozporządzenia.

Komentarz

Patrz komentarz do uwagi 1.

Uwaga 6

Oszacowania, o których mowa w § 5. ust. 2 pkt 1-4 Rozporządzenia, nie zostały dokonane w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej (§ 5. ust. 11 Rozporządzenia). Uzasadnienie: Przyjęty roczny horyzont czasowy nie pozwala na odzwierciedlenie w analizach wszystkich istotnych różnic w zakresie wyników zdrowotnych i kosztów, występujących pomiędzy porównywanymi technologiami. Nie uwzględnia bowiem kosztów pośrednich, takich jak koszty utraconej produktywności, które w SM, jako chorobie przewlekłej dotyczącej głównie osób młodych, stanowią większą część całkowitych kosztów stwardnienia rozsianego. Zgodnie z powyższym oraz w świetle wszystkich, odnalezionych przez Wnioskodawcę, analiz ekonomicznych, w których stosowano dożywnotni lub co najmniej 40-letni horyzont czasowy, zasadnym jest przeprowadzenie analizy ekonomicznej w dożywnotnich horyzoncie czasowym. Ze względu na niespełnienie powyższego punktu stwierdzono, również niespełnienie § 5. ust. 7 Rozporządzenia.

Komentarz

Wybór techniki analitycznej wynikał z przyjętych komparatorów (patrz komentarz do uwagi 1) oraz wyników przeprowadzonej analizy klinicznej. Dla zastosowanej techniki analitycznej, tj. minimalizacji kosztów wybór horyzontu jednorocznego wydaje się być uzasadniony i wystarczający do porównania kosztów terapii.

Ponieważ w analizie ekonomicznej zakłada się, że nie ma istotnych różnic w zakresie wyników zdrowotnych pomiędzy porównywanymi interwencjami, koszty utraconej produktywności również nie będą się różnić w zależności od zastosowanego typu leczenia (nie wymagają więc uwzględnienia, mimo, że jako takie są ważne w stwardnieniu rozsianym).

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika i perspektywy wspólnej (płatnika i pacjenta). Nie wykonano analizy z perspektywy społecznej (koszty pośrednie), co nie jest konieczne zgodnie z minimalnymi wymaganiami §5 ust. 10 pkt 1 i 2.

Uwaga 7

[Redacted text block]

Komentarz

[Redacted text block]

Uwaga 8

Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku (§ 6. ust. 1 pkt 1 lit b Rozporządzenia). Uzasadnienie: W oszacowaniach populacji docelowej przyjęto, iż ze względu na przyjęcie wnioskowanych zmian w treści programu lekowego, m.in. w odniesieniu do zniesienia ograniczenia czasu leczenia w programie ze względu na więcej niż 6 pkt. w skali EDSS, ulegnie ona zwiększeniu. W oszacowaniach tych nie uwzględniono jednak dodania, w projekcie programu, kolejnego kryterium wyłączenia z leczenia interferonami beta, w brzmieniu: „stan kliniczny chorego oceniany w trakcie badania kontrolnego w skali EDSS powyżej 4,5 (w trakcie remisji)”. Powyższe oznacza, iż uzgodniony projekt programu lekowego zakłada zawężenie populacji docelowej w stosunku do populacji chorych, leczonych w ramach obowiązującego programu lekowego. W analogiczny sposób oszacowano roczną liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub decyzję o podwyższeniu ceny, w związku z czym niespełniony jest również § 6. ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia.

Komentarz

Zaproponowany przez Ministerstwo Zdrowia program lekowy leczenia stwardnienia rozsianego nie jest jeszcze oficjalnie zatwierdzony i opublikowany, tym samym treść tego programu może ulec zmianie. Zleceniodawca zaproponował brak zawężenia populacji poprzez brak dodania kryterium wyłączenia: „stan kliniczny chorego oceniany w trakcie badania kontrolnego w skali EDSS powyżej 4,5 (w trakcie remisji)”.

Można tym samym wnioskować, że populacja w analizie wpływu na budżet jest większa niż gdyby w szacowaniu uwzględnić dodatkowo opisane wyżej kryterium wyłączenia. W kontekście powyższego można stwierdzić, że założenia odnośnie liczebności populacji docelowej wykonane na potrzeby analizy wpływu na budżet są konserwatywne (szacują większe wydatki płatnika niż prawdopodobnie będzie miało to miejsce w rzeczywistości).

Uwaga 9

[Redacted text block containing multiple paragraphs of information, all obscured by black bars.]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Uwaga 10

Analiza wpływu na budżet nie zawiera: oszacowań, o których mowa w §6. ust. 1 pkt 3, 6 i 7 Rozporządzenia oraz prognozy, o których mowa w §6. ust. 1 pkt 4 i 5 Rozporządzenia, których dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w §6. ust. 1 pkt 1 i 2 Rozporządzenia. Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w §6. ust. 1 pkt 1 i 2 Rozporządzenia, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane (§6. ust. 3 Rozporządzenia). Uzasadnienie: Przedstawione wyniki analizy wpływu na budżet w każdym z badanych scenariuszy, zostały oszacowane na podstawie danych sprzedażowych z lat 2008-2013, dostarczonych przez wnioskodawcę, nie zaś na podstawie danych populacyjnych.

Komentarz

Przedstawione wyniki analizy wpływu na budżet zostały oszacowane na podstawie liczby pacjentów stosujących dany lek w danym roku zgodnie z prognozą zleceniodawcy (oszacowania określone §6 ust. 1 Rozporządzenia dt. minimalnych wymagań zamieszczono w rozdziale 2.3 analizy wpływu na budżet). Dane te zostały wykorzystane w oszacowaniach analizy wpływu na budżet do określenia populacji docelowej w scenariuszu istniejącym i nowym. Tym samym do kalkulatora zostały wprowadzone dane o liczbie pacjentów a nie dane sprzedażowe.

Wydaje się, że Rozporządzenie w §6 ust. 1 nie determinuje sposobu szacowania rocznej liczebności populacji, tj. nie wskazuje na konieczność oszacowania na podstawie wskaźników epidemiologicznych (np. zapadalności czy chorobowości). W naszej ocenie prognozowanie w oparciu o dane sprzedażowe – względnie liczbę pacjentów wyliczoną z danych sprzedażowych – znacznie bardziej odzwierciedla realną populacją docelową w Polsce i daje znacznie bardziej dokładny wynik oszacowań niż prognozowanie w oparciu o dane epidemiologiczne.

Uwaga 11

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Spis tabel

Tab. 1 Uzupełnienie informacji o odsetku pacjentów, którzy nie ukończyli badania	8
Tab. 2 Źródło finansowania badań włączonych do analizy klinicznej	9

Piśmiennictwo

- ¹ <http://aotm.gov.pl/index.php?id=848> [dostęp 15.05.2014]
- ² Kappos L, Traboulsee A, Constantinescu C, Eralinna J-P, Forrester F, Jongen P et al. Long-term subcutaneous interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting MS. *Neurology* 2006; 67(6):944-953.
- ³ Bermel RA, Weinstock-Guttman B, Bourdette D, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a 15-year follow-up study. *Mult Scler.* 2010 May;16(5):588-96.
- ⁴ Chan KH, Tsang KL, Ho PW, et al. Clinical outcome of relapsing remitting multiple sclerosis among Hong Kong Chinese. *Clin Neurol Neurosurg.* 2011 Oct;113(8):617-22.
- ⁵ Boiko AN, Davydovskaya MV, Demina TL, Lashch NY, Ovcharov VV, Popova EV et al. Efficacy and tolerance of glatiramer acid (Copaxone) on long-term use: 10 years of experience at the moscow city multiple sclerosis center. *Neuroscience and Behavioral Physiology* 2013; 43(5):571-576.
- ⁶ Bencsik K, Fuvesi J, Friczka-Nagy Z, Rajda C, Losonczy E, Torok M et al. Short communication: treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis 96 patients with IFN-beta 1b: results of a 6-year follow-up. *J Interferon Cytokine Res* 2006; 26(2):96-100.
- ⁷ Knobler RL, Greenstein JI, Johnson KP, Lublin FD, Panitch HS, Conway K et al. Systemic recombinant human interferon-beta treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: pilot study analysis and six-year follow-up. *J Interferon Res* 1993; 13(5):333-340.
- ⁸ Patti F, Pappalardo A, Florio C, Politi G, Fiorilla T, Reggio E et al. Effects of interferon beta-1a and -1b over time: 6-Year results of an observational head-to-head study. *Acta neurologica Scandinavica* 2006; 113(4):241-247.
- ⁹ Herndon RM, Rudick RA, Munschauer FE 3rd, et al. Eight-year immunogenicity and safety of interferon beta-1a-Avonex treatment in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2005 Aug;11(4):409-19.
- ¹⁰ Drulovic J, Kostic J, Mesaros S, et al. Interferon-beta and disability progression in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2013 Dec;115 Suppl 1:S65-9.
- ¹¹ Paolillo A, Pozzilli C, Giugni E, Tomassini V, Gasperini C, Fiorelli M et al. A 6-year clinical and MRI follow-up study of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with interferon-beta. *European Journal of Neurology* 2002; 9(6):645-655.
- ¹² Ford C, Goodman AD, Johnson K, et al. Continuous long-term immunomodulatory therapy in relapsing multiple sclerosis: results from the 15-year analysis of the US prospective open-label study of glatiramer acetate. *Mult Scler.* 2010 Mar;16(3):342-50.
- ¹³ Ford C, Johnson KP, Lisak RP, et al. A prospective open-label study of glatiramer acetate: over a decade of continuous use in multiple sclerosis patients. *Mult Scler.* 2006 Jun;12(3):309-20.
- ¹⁴ Johnson KP, Ford CC, Lisak RP, Wolinsky JS. Neurologic consequence of delaying glatiramer acetate therapy for multiple sclerosis: 8-year data. *Acta Neurol Scand* 2005; 111(1):42-47.
- ¹⁵ Johnson KP, Brooks BR, Ford CC, Goodman AD, Lisak RP, Myers LW et al. Glatiramer acetate (Copaxone): Comparison of continuous versus delayed therapy in a six-year organized multiple sclerosis trial. *Multiple sclerosis* 2003; 9(6):585-591
- ¹⁶ Wolinsky JS, Narayana PA, Johnson KP. United States open-label glatiramer acetate extension trial for relapsing multiple sclerosis: MRI and clinical correlates. *Multiple Sclerosis Study Group and the MRI Analysis Center. Multiple sclerosis* 2001; 7:33-41.

¹⁷ Miller A, Spada V, Beerkircher D, Kreitman RR. Long-term (up to 22 years), open-label, compassionate-use study of glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple sclerosis* 2008; 14:494-499.

¹⁸ EMA http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2014/02/WC500162042.pdf